Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Zervixfaktors durch ein neues Retroprogesteronderivat

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Bernt Bauermeister

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg - Saar
(Direktor: Prof. Dr.med. H. Limburg)

KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES ZERVIXFAKTORS DURCH EIN NEUES RETROPROGESTERONDERIVAT

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Bernt Bauermeister
geb.am 15.7.1941 in Mülheim/Ruhr

Dekan: Prof. Dr.med. H. Kulenkampff
Referent: Prof. Dr.med. G. Heinen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum: 24.2.72

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 4

II. Themastellung 11

III. Chemie des Retroprogesteronderivates (Versuchspräparat Ro 6-3129 der Fa. Hoffmann La Roche) 12

IV. Untersuchungsgut 13

V. Untersuchungsmethoden 15

VI. Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen 21

VII. Diskussion 31

VIII. Zusammenfassung 37

IX. Literaturverzeichnis 38

I. Einleitung

A. Entwicklung der Weltbevölkerung

Folgt man den Berechnungen der Vereinten Nationen, so stellt man fest, daß das langsame Wachstum der Weltbevölkerung über Jahrtausende seit Mitte dieses Jahrhunderts explosive Formen angenommen hat. 1650 zählte man noch 500 Millionen Menschen, heute sind es schon 3,3 Milliarden. Ende dieses Jahrhunderts werden es, wenn keine weltweiten Katastrophen eintreten, 6,5 Milliarden sein. Noch deutlicher wird dieses Geschehen, wenn man die Wachstumsraten vergleicht. 1650 betrug diese 0,2 %, zu Beginn des 19. Jahrhunderts 0,4 %, heute hat sie schon den fünffachen Wert, nämlich 2,1 % erreicht. Der Gedanke, eine Zunahme der Geburten allein gebe den entscheidenden Ausschlag, ist irrig; im wesentlichen ist die sogenannte Bevölkerungsexplosion auf die Senkung der Kindersterblichkeit und die Erhöhung der Lebenserwartung zurückzuführen. So sank die Säuglingssterblichkeit innerhalb von 80 Jahren in den Zivilisationsländern von 25 % auf etwa 2,5 % und im gleichen Zeitraum erhöhte sich die Lebenserwartung von 37 Jahren auf 70 Jahre.

Dieser Prozeß entwickelte sich in Europa harmonisch, basierend auf den Errungenschaften der Industrialisierung und der Umstrukturierung der Gesellschaft. Dieses lawinenartige Anwachsen der Bevölkerung pendelte sich mit steigendem Lebensstandard auf ein neues Niveau ein. Für Deutschland betrug der maximale jährliche Zuwachs um 1900 etwa 1,3 % und liegt heute bei 0,6 %. In den Entwicklungsländern läuft dieser Wachstumsprozeß jedoch schneller und ohne wirtschaftliche Basis ab, was unabwendbar zur Überbevölkerung führt. So erreichte z.B. Brasilien innerhalb von 40 Jahren eine Zuwachsrate von 3 %, die eine Verdoppelung der Bevölkerung innerhalb von 20 Jahren bedeutet.

Nach unserem heutigen Wissen über den Zuwachs der Weltbevölkerung sollten geeignete Wege gefunden werden, um die drohende Überbevölkerung mit allen sich daraus ergebenden Konsequenzen zu verhindern. Hierbei spielen sicherlich gesellschafts- und bevölkerungspolitische sowie ökonomische Fragen eine große Rolle. In bevölkerungspolitischer Hinsicht kann sicherlich ein maßgeblicher Beitrag durch eine weltweite Geburtenkontrolle geleistet werden, wie dies in einigen Ländern schon der Fall ist.

Diese Kontrolle ist keineswegs neu in der Weltgeschichte, sie wurde durchaus schon in den Primitivkulturen geübt, sei es

durch Abtreibung, Aussetzung oder Enthaltsamkeit. Wie besonders die Erfahrungen in Indien zeigen, kann man die Menschen nicht zu Praktiken überreden, deren Sinn und weitgreifende Zusammenhänge sie nicht verstehen. So bleibt nur der eine Weg, diese Methoden der Geburtenkontrolle der sozialen Situation und der gesellschaftlichen Form sinnvoll angepaßt zu propagieren (31).

In diesem Zusammenhang sollte es für den mit der Familienplanung befaßten Mediziner eine vordringliche Aufgabe sein, diese Probleme im Auge zu behalten und jede neue Methode der Geburtenregelung kritisch zu prüfen und ihre Anwendung zu empfehlen.

B. Geschichtlicher Abriß über die Schwangerschaftsverhütung

Die ersten Schwangerschaftsverhütungsmittel, die auf Wirkung chemischer Substanzen zurückgehen, werden in dem Papyrus RAMESSEUM und dem Papyrus KAHUN (12) beschrieben. Diese Schriften reichen bis zu 4000 Jahre zurück. Eine weitere Quelle ist das um 1500 v. Chr. geschriebene Papyrus EBERS (14).

Die eigentliche Entdeckung und Darstellung von ovulationshemmenden Substanzen hat aber erst vor rund einem halben Jahrhundert begonnen. 1921 hat HABERLANDT (15) in Tierversuchen nichtgraviden Weibchen die Ovarien schwangerer speziesgleicher Tiere implantiert und eine zeitlich begrenzte Schwangerschaftsverhütung erreichen können. 13 Jahre später konnte durch ALLEN und WINTERSTEINER sowie durch HARTMANN, BUTENANDT, SCOTTA und Mitarb. (zit. in 4) die entscheidende Substanz, das Gelbkörperhormon Progesteron isoliert, synthetisiert und konstitutionell aufgeklärt werden. Vorangegangene tierexperimentelle Ergebnisse wurden 1944 erstmals von BICKENBACH und PAULIKOVICS (1) zur zeitlichen Schwangerschaftsverhütung bei Frauen verwertet, indem man nach der Menstruationsblutung Progesteron in hohen Dosen verabfolgte.

In den 50iger Jahren gelang es PINCUS und Mitarb. (25, 26) das natürliche Corpus luteum-Hormon durch synthetische Steroide mit Gestagenwirkung zu ersetzen. Bei diesen hochdosierten Gestagengaben kam es gelegentlich zu Endometriumsatrophien und gehäuften Durchbruchsblutungen. PINCUS kombinierte deshalb das Gestagen mit einem Östrogen, das sich neben der bekannten Ovulationshemmung durch eine Endometriumsproliferation auszeichnete. Dieses Kombinationspräparat, das vom 5. bis 24. Zyklustag eingenommen wird, wurde 1960 von der "Food and Drug Administration" für den Handel freigegeben.

Die sogenannte Einphasentherapie mit Kombinationspräparaten konnte dennoch die Endometriumsveränderungen im Sinne einer Atrophie der Uterusschleimhaut nicht ausschließen.

Ein weiterer Schritt war die von GOLDZIEHER und Mitarb. (13) sowie von KAISER (19) publizierte "Zweiphasentherapie". Hierbei wird in der ersten Zyklushälfte ein Östrogenpräparat als Ovulationshemmer gegeben und in der zweiten Hälfte, z.B. ab 20. Zyklustag, eine Östrogen-Gestagen-Kombination (19, 20).

HALLER (16) verglich beide Therapiearten und stellte als Vorteile der Zweiphasentherapie heraus:

1. Eine zyklusgerechte Endometriumsentwicklung;
2. keine abgeschwächte, verkürzte Menstruationsblutung;
3. Abnahme der Nebenwirkungen, wie z.B. Mastodynie oder Gewichtsveränderung.

Als Nachteile fand er:

1. Fortfall des Endometriumsfaktors und der Zervixbarriere;
2. Gefahr der Verwechselung der Tabletten, auch wenn sie verschiedenfarbig sind.

Neben diesen beiden Methoden der modernen Ovulationshemmung sind zwei weitere Therapiearten in klinischer Erprobung. Mit der intramuskulären Depotinjektion eines flüssigen Kombinationspräparates werden z.B. in Südamerika Versuche durchgeführt. Man ist dabei bestrebt, einen Konzeptionsschutz für eine Zeit von mehreren Jahren zu erreichen. Bisher sind erste Erfolge bis zu einer Dauer von 3 Monaten bekannt geworden.

Die weitere Methode ist die sogenannte "Minipille". Hierbei handelt es sich um kontinuierlich verabfolgte niedrig dosierte Gestagene während des gesamten Zyklus. Untersuchungen von MARTINEZ-MANAUTOU und Mitarb. (23) und ZANARTU und Mitarb. (38) haben an Hand des Chlormadinonacetates gezeigt, daß ein ausreichender Konzeptionsschutz gewährleistet ist bei einer Dosierung von 0,5 mg, wobei weniger Nebenwirkungen und Blutungsanomalien auftreten sollen als bei den oben erwähnten Methoden. Die gleichen Ergebnisse erzielten MACDONALD, LUMLEY, COULSON und STITCH (22).

C. Mögliche Wirkungsmechanismen der hormonalen Ovulationshemmung

Der eigentliche Mechanismus der Ovulationshemmung ist bis heute noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Für die Effektivität der Ovulationshemmung werden nachfolgende Wirkungen bei Gabe von Ovulationshemmern verantwortlich gemacht:

1. Hemmung der "releasing-factors" im Hypothalamus;
2. Hemmung der gonadotropen Hormone im Hypophysenvorderlappen;
3. mögliche Veränderungen im Fermenthaushalt der Ovarien;
4. Beeinflussung der Endometriumsstruktur;
5. Beeinflussung der Tubenmotilität;
6. Beeinflussung der physikochemischen Zusammensetzung des Zervixsekretes.

II. Themastellung

Nachdem in vorangegangenen experimentellen Studien, die in der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar durchgeführt wurden, nach Anwendung eines Retroprogesteronderivates Hinweise erhalten worden waren, daß nach oraler Verabreichung dieser Substanz bestimmte Veränderungen des Zervixfaktors induziert werden, sollte in der vorliegenden Arbeit die Frage geklärt werden, inwieweit eine kontrazeptive Sicherheit bei täglicher und kontinuierlicher Therapie besteht. In diesem Zusammenhang wurden einmal an einem bestimmten Kollektiv klinisch-experimentelle Untersuchungen durchgeführt, zum andern wurde der Versuch gemacht, die induzierte Veränderung des Zervixfaktors durch Anwendung von Spermapenetrationsversuchen zu untermauern.

III. Chemie des Retroprogesteronderivates (Versuchspräparat Ro 6-3129 der Fa. Hoffmann La Roche)

Das Versuchspräparat (Ro 6-3129) ist ein 16 -substituiertes Retroprogesteron, dessen vereinfachte Strukturformel die Abb. 1 demonstriert.

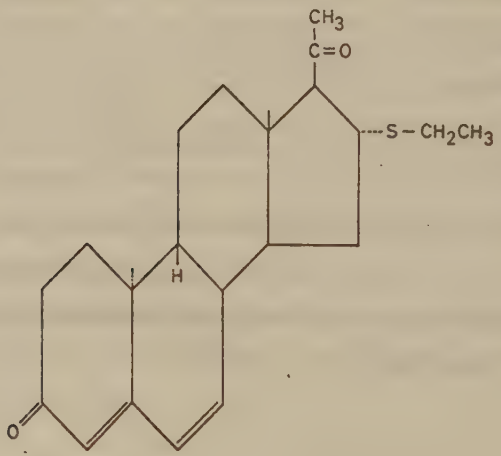

Abb. 1: Strukturformel von Ro 6-3129, ein 16 -substituiertes Retroprogesteron.

IV. Untersuchungsgut

Zur Durchführung der klinisch-experimentellen Untersuchungen mit dem Retroprogesteron standen 12 Probandinnen mit nachgewiesener Fertilität (1 - 4 Geburten) zur Verfügung, die über den Sinn der Untersuchungen zuvor aufgeklärt worden waren.

Insgesamt überblicken wir bei diesen 12 Probandinnen im Alter zwischen 22 und 42 Jahren 116 Behandlungszyklen. Die Abb. 2 zeigt die Zahl der Behandlungszyklen pro Patientin.

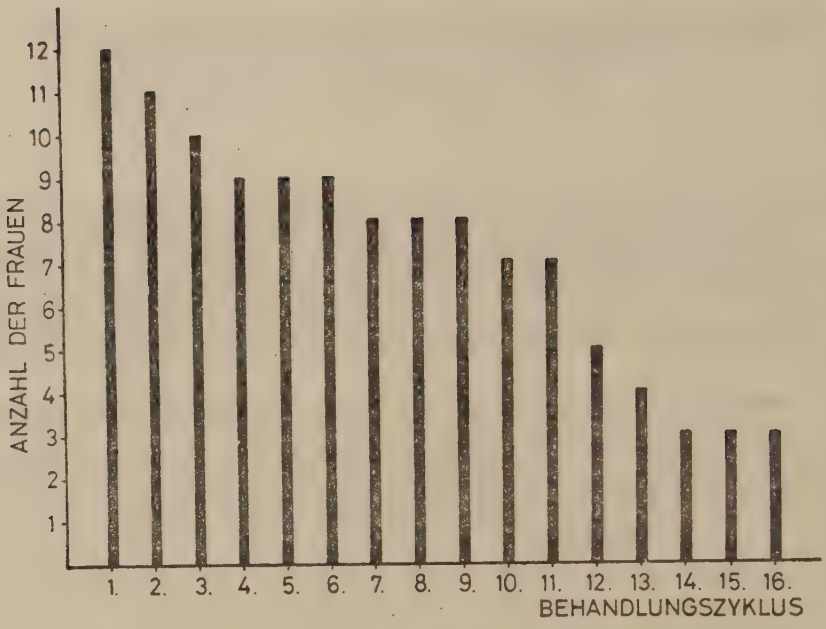

Abb. 2: Zahl der behandelten Zyklen pro Patientin.

V. Untersuchungsmethoden

Basaltemperaturmessung

Die Patientinnen führten während der Dauer der Untersuchungen die Basaltemperaturkurve. Die Messung erfolgte immer zur gleichen Zeit vor dem Aufstehen und vor dem Frühstück mit dem gleichen Thermometer. Nach rektaler Messung von 5 Minuten wurde die abgelesene Temperatur in einen entsprechenden Vordruck eingetragen.

Neben der exakten Aufzeichnung der Morgentemperatur wurden die Probandinnen veranlaßt, die Tabletteneinnahme, eventuell auftretende Nebenwirkungen, auftretende Blutungen und stattgehabte Kohabitationen aufzuzeichnen.

Befragung der Patientinnen

Zur Befragung der Patientinnen wurde ein Fragebogen entworfen, der nachfolgende Punkte enthielt:
Menstruationsstärke, Dysmenorrhoe, Fluor vaginalis, prämenstrueller Symptomenkomplex mit der Unterteilung in Kopf-, Kreuz- und Leibschmerzen sowie allgemeines Unwohlsein, Masto-

dynie, Nausea, Erbrechen, Libido und sonstiges.

Vaginalzytologische Untersuchungen

Die Vaginalabstriche wurden mit Watteträger jeweils aus dem hinteren und seitlichen Scheidengewölbe entnommen. Nach über 2stündigem Fixieren der Abstriche in einem Alkohol-Äther-Gemisch (1:1) erfolgte die vereinfachte Färbung nach PAPANICOLAOU.

Vereinfachte Färbung nach PAPANICOLAOU

1. 5 Min. in 80 %igem Isopropyl-Alkohol
2. 2 Min. in Harris' Hämatoxylin-Lösung Merck Nr. 9253
3. Abspülen unter fließendem Leitungswasser
4. 3 Min. in Orange G-Lösung Merck Nr. 6887
5. Abspülen in 80 %igem Isopropyl-Alkohol
6. 2 Min. in Polychrom-Lösung EA 50 Merck Nr. 9272
7. Abspülen in 80 %igem Isopropyl-Alkohol
8. Abspülen in 80 %igem Isopropyl-Alkohol
9. Abspülen in 95 %igem Isopropyl-Alkohol
10. 3 Min. in Alkohol-Xylol-Lösung (80 ml Xylol + 60 ml 99,9 %igen Isopropyl-Alkohol)
11. mindestens 5 Min. Xylol
12. mindestens 5 Min. Xylol (wobei das Präparat bis zu 48 Std.

in der Xylol-Lösung verbleiben kann)

13. Eindecken mit Kanadabalsam, Caedax (Merck Nr. 1685) oder Diatex (Chemie-Technik GmbH, Frankfurt)

Die zytologische Beurteilung erfolgte an Hand des Reifungs-, Eosinophilie- und Kernpyknoseindex.

Bei der Ermittlung des Reifungsindex werden die Superfizial-, Intermediär-, Parabasal- und Basalzellen ausgezählt. Das Verhältnis der 4 Zellschichten ist ein Maß für die Proliferation des Vaginalepithels.

Der Eosinophilieindex stellt das Verhältnis von eosinophilen zu basophilen Zellen der Oberflächenschicht dar.

Beim Kernpyknoseindex wird die Relation von Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern zu solchen mit bläschenförmigem Kern ermittelt (ROTH (30), SMOLKA und SOOST (33)).

Funktionelle Zervixdiagnostik

Vom 10. bis 18. Zyklustag wurden in 2tägigen Abständen die Menge des Zervikalsekretes, die Muttermundgröße, Farnkrautphänomen und Spinnbarkeit beurteilt.

Beim Farntest entnimmt man aus dem Zervikalkanal mittels einer Knopfkanüle Zervixschleim, streicht diesen auf einen Objektträger aus und läßt ihn an der Luft trocknen. Untersucht wird die Kristallisationsfähigkeit des Zervikalschleimes, die sich im allgemeinen in der Ovulationsphase farnkrautförmig manifestiert.

Als weiteres Kriterium wurde die Beurteilung der Spinnbarkeit herangezogen, bei der die Viskosität des Zervikalschleimes geprüft wird. Als Parameter dient die maximale Schleimfadenlänge zwischen 2 Objektträgern.

Penetrationsversuche

Als Penetrationstest wurde der KURZROCK-MILLER-TEST in nachfolgender abgewandelter Form durchgeführt:

In einer Entfernung von 1 1/2 bis 2 cm werden auf einen Objektträger ein Tropfen Spermaflüssigkeit und Zervikalschleim aufgebracht. Hierbei ist darauf zu achten, daß sich das Ejakulat zuvor verflüssigt hat. Durch Aufdrücken eines Deckglases wird eine Berührungslinie zwischen Spermaflüssigkeit und Zervikalschleim hergestellt.

Es wurden jeweils 3 Frontpräparate angefertigt; die Kontrolle

einer einwandfreien Frontbildung erfolgte unter dem Mikroskop.

Um einen weiteren Hinweis für das Verhalten der Spermien im Zervikalsekret zu erhalten, wurden zusätzlich sogenannte "Mischpräparate" hergestellt, wobei beide Medien auf einem Objektträger homogen vermischt werden.
Jeweils 30, 60 und 120 Minuten nach Präparatanfertigung wurde das Verhalten der Spermien beurteilt.

Sperma, Zervikalschleim sowie die Objektträger wurden bei 37 ^{o}C in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Das Sperma wurde jeweils vom gleichen Spender gewonnen, das Spermiogramm war unauffällig.

Die Grenzpräparate wurden nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt:

Keine Penetration;

Penetration in der Randzone (als Randzone wird ein Zervikalschleimstreifen an der Grenze von 10 Spermalängen bezeichnet);

gute Penetration (= Penetration über die Randzone hinaus).

Verdeutlicht wird dies in der Abbildung 3.

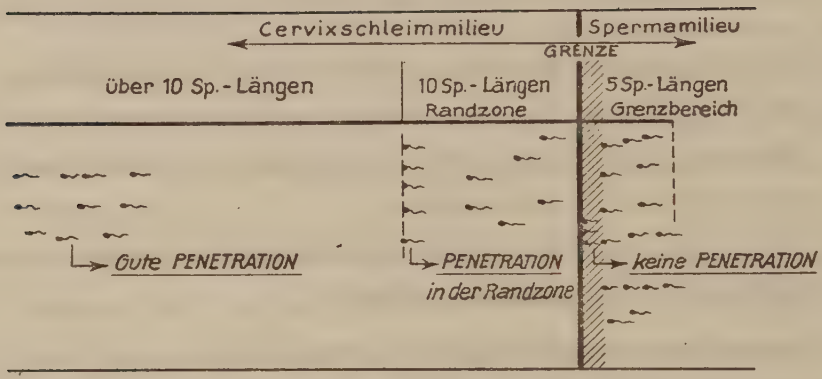

Abb. 3: Schema zur Beurteilung der Grenzpräparate.

Die Mischpräparate wurden nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt:

Propulsiv bewegliche Spermien (= Spermien, die in ihrer raumgewinnenden Beweglichkeit denjenigen des Kontrollpräparates aus Spermasekret entsprachen);

lokal bewegliche Spermien (= Spermien ohne raumgewinnende Beweglichkeit);

unbewegliche Spermien.

Die Aufzeichnung der Beobachtungen erfolgte auch hier jeweils 30, 60 und 120 Minuten nach Versuchsbeginn.

VI. Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen

A. Klinische Ergebnisse

Die Auswertung von 116 Zyklen bei insgesamt 12 Frauen ergibt eine mittlere Zykluslänge von 28,5 ± 5,0 Tagen. Die Abb. 4 gibt die Häufigkeitsverteilung der Zykluslängen unter der Therapie wieder.

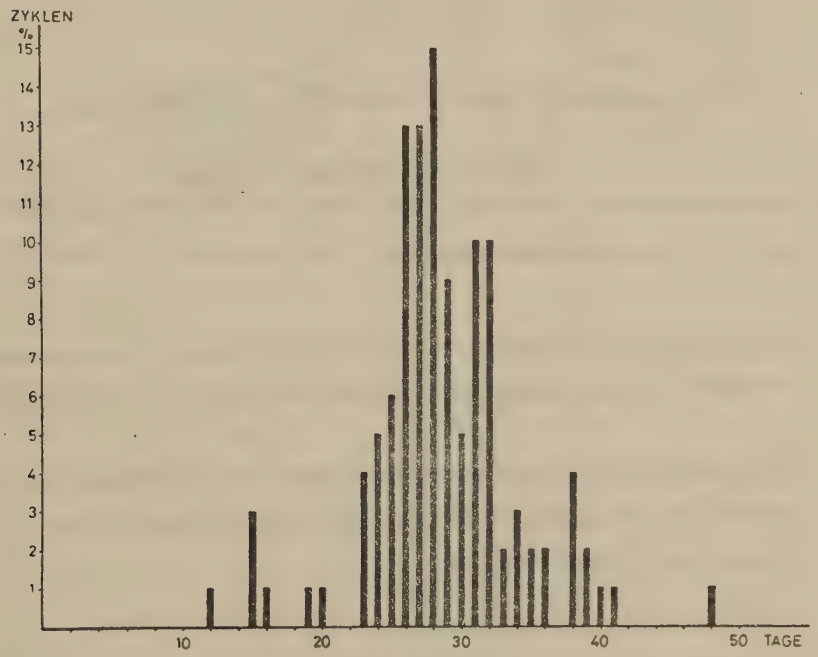

Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Zykluslängen unter Therapie.

Die Dauer der Regelblutung ist aus Abb. 5 zu ersehen.

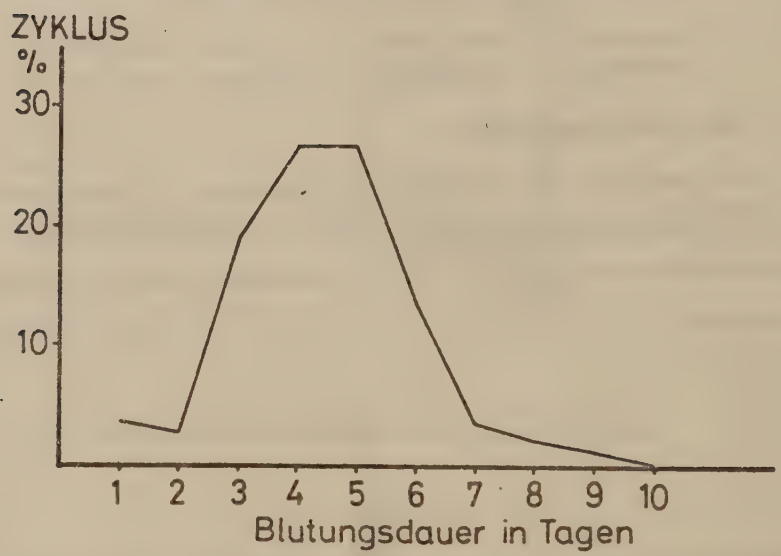

Abb. 5: Blutungsdauer in Tagen.

Zeitpunkt und Häufigkeit der unter der Therapie aufgetretenen Durchbruchs- und Spottingblutungen sind in Abb. 6 aufgeführt.

Unter Berücksichtigung von Zykluslänge, Blutungsdauer und Auftreten von Zwischenblutungen ergibt sich die Anzahl der blutungsfreien Tage (siehe Abb. 7).

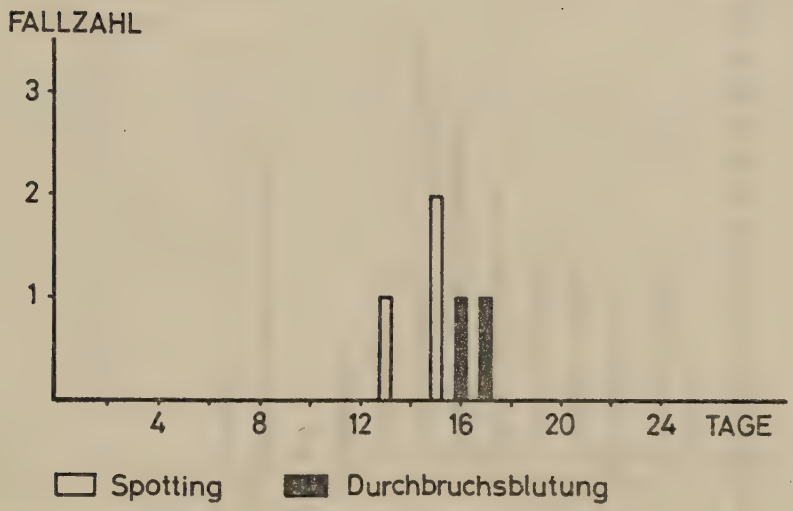

Abb. 6: Zeitpunkt und Häufigkeit der unter der Therapie aufgetretenen Durchbruchs- und Spottingblutungen.

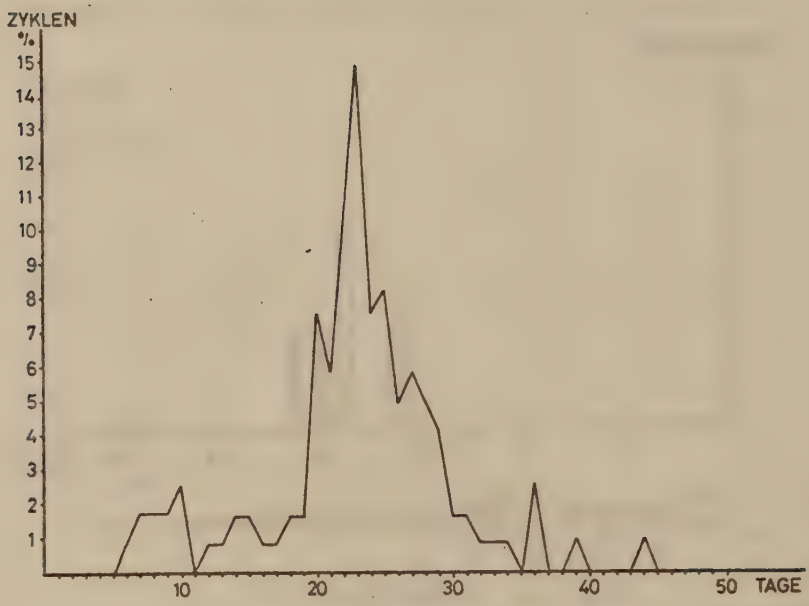

Abb. 7: Anzahl der blutungsfreien Tage unter der Therapie.

In 113 Zyklen wurde die Basaltemperatur registriert. Dabei fanden sich in 29,2 % typisch biphasische Verläufe, in 25,6 % verkürzte Hyperthermien, in 13,3 % monophasische Hyperthermien und in 31,8 % monophasische Hypothermien.

Daraus ergibt sich das gehäufte Auftreten einer verkürzten Corpus luteum-Phase, wie die Abb. 8 verdeutlicht.

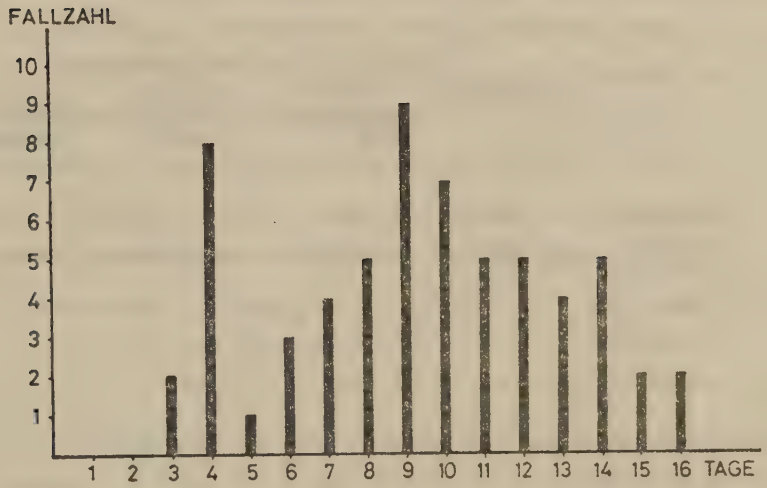

Abb. 8: Auftreten verkürzter Corpus luteum-Phasen unter der Therapie.

Tab. I: Verhalten der Basaltemperaturkurven bei 113 Zyklen.

	Verhalten der Basaltemperatur			
	biphasisch	verkürzte Hyperthermie	monophasische Hyperthermie	monophasische Hypothermie
Durchgemessene Zyklen 113 (= 100%)	33 (= 29,2%)	29 (= 25,6%)	15 (= 13,3%)	36 (= 31,8%)

Hinsichtlich der kontrazeptiven Sicherheit ist festzuhalten, daß es bei einer Patientin unter der Behandlung zu einer Gravidität kam, die als echter Tablettenversager aufzufassen ist. Der Verlauf der Schwangerschaft war völlig normal; das Neugeborene zeigte keinerlei Veränderungen.

Unter der Therapie wurde das Körpergewicht kontrolliert, wobei eine Gewichtsveränderung lediglich in einem Fall bis zu 4 kg Zunahme zu verzeichnen war, während bei den übrigen Patientinnen das Körpergewicht bis zu $\pm$ 2,0 kg schwankte.

Bezüglich der allgemeinen Nebenwirkungen wurde keine signifikante Häufigkeit festgestellt, insbesondere nicht in Bezug auf Fluor, Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen. Bei jeweils einer von 12 Patientinnen traten in 3 Zyklen Akne, Kältegefühl bzw. Juckreiz auf.

Kontinuierliche vaginalzytologische Untersuchungen unter Einbeziehung verschiedener Indices (Eosinophilie- und Pyknoseindex) erbrachten im Vergleich zu Normalzyklen keine signifikanten Veränderungen.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen war die Spinnbarkeit des Zervikalschleims unter der Therapie unter den bei der Ovulation zu erwartenden Werten. Die maximale Spinnbarkeit betrug in einem Fall 8 cm.

Das Farnkrautphänomen war unter der Therapie im allgemeinen nur schwach ausgeprägt.

B. Experimentelle Ergebnisse

Die Ergebnisse der in vitro-Penetrationsteste sind in den Tabellen II und III zusammengefaßt, wobei von den Beurteilungszeitpunkten 30, 60 und 120 Minuten lediglich die Werte nach 120 Minuten aufgeführt sind. Es geht daraus her-

vor, daß bis zu 12 Stunden nach Tabletteneinnahme eine Hemmung der Spermapenetration in den Zervikalschleim besteht. Das Penetrationsverhalten danach ist uneinheitlich, wobei auffällt, daß in einem Fall nach 14 Stunden bereits eine Penetration mit guter propulsiver Beweglichkeit der Spermien aufgetreten ist.

In Erweiterung des Kurzrock-Miller-Testes ergab die Auswertung der sogenannten Mischpräparate folgende Ergebnisse:

In den ersten 12 Stunden nach Tabletteneinnahme ließen sich nach 120 Minuten maximal 5 % propulsiv bewegliche Spermien nachweisen, während bereits nach 15 Stunden 30 % propulsiv bewegliche Spermien registriert wurden.

Tab. II: Spermapenetration 120 Minuten nach Ansetzen des Präparates.

Fall	Std. nach Tbl.-Einnahme	Penetration in Spermalängen nach 120 Min.	Beweglichkeit im Schleim nach 120 Min.
1	6	keine	-
2	6	keine	-
3	6	2-3	-
4	8	2	10 % lokal
5	8	keine	-
6	12	keine	-
7	14	10	45 % propulsiv
8	15	2	-
9	18	keine	-
10	19	10-15	2 % propulsiv
Kontrolle (N = 3)		volle Penetration	bis 80 %

Tab. III: Verhalten der Spermien im Mischpräparat 120 Min. nach Ansetzen des Präparates.

Fall	Std. nach Tabletteneinnahme	propulsive Beweglichkeit nach 120 Min.
1	6	5 %
2	6	1 %
3	6	2 %
4	8	0
5	-	-
6	12	0
7	-	-
8	15	30 %
9	18	30 %
10	19	2 %

Kontrolle (N = 3) 50 - 80 %

VII. Diskussion

Im Verlauf des normalen Zyklus kommt es um den Ovulationstermin zu charakteristischen Veränderungen im Bereich der Zervix. Der Muttermund erscheint im Vergleich zur Follikelphase und der darauffolgenden Corpus luteum-Phase erweitert. Die Menge des Zervixsekretes nimmt zu. Als Ausdruck der verminderten Viskosität in der Ovulationsphase erreicht die Spinnbarkeit des Zervixschleimes Werte von über 8 cm. Ein weiterer physikochemischer Parameter, die Kristallisierbarkeit des Zervixschleims, manifestiert sich zum Zeitpunkt des Eisprunges im sogenannten Farnkrautphänomen. Detaillierte Untersuchungen zeigten, daß der Proteingehalt in Zyklusmitte am niedrigsten ist (8), während der NaCl-Gehalt in der Trockensubstanz stark zunimmt (2, 5, 17).

Eine eingehende Analyse der Proteine und Mucine des Zervixschleims führten GELLE und Mitarb. (11) sowie FERRANDO (9) durch, wobei sie feststellten, daß die sogenannten Sialomucine, deren Hauptbestandteil die makromolekularen Anteile des Zervixschleimes darstellen, ihre maximale Konzentration zur Zeit der Ovulation erreichen. Während über den Enzymgehalt des Zervixschleimes, insbesondere im Hinblick auf die

sogenannte Kapazitation, zur Zeit noch keine endgültigen Aussagen möglich sind, wird angenommen, daß die sogenannten Sulfomucine für die fibrilläre Struktur des Zervixschleimes verantwortlich sind (11).

Über diese fibrilläre Struktur der Makromoleküle im Zervixschleim hat ODEBLAD (24) eingehende Studien angestellt. Auf Grund seiner Untersuchungen stellt er die Hypothese auf, daß während der Ovulationsphase die Makromoleküle des Zervixschleimes parallel angeordnet sind, unter Freilassung breiter Saftlücken, die eine Penetration der Spermien ermöglichen sollen. Weiterhin nimmt er an, daß sowohl in der Follikelphase - bei noch ungenügendem Östrogen-Effekt - als auch in der Corpus luteum-Phase auf Grund der Progesteronwirkung eine netzartige Struktur vorherrscht, die ein Eindringen von Spermatozoen verhindert.

Dieses Modell läßt sich sehr gut mit klinischen bzw. klinisch-experimentellen Untersuchungen korrelieren, die die Fertilität von der Menge und Konsistenz des Zervikalschleimes abhängig machen und zwar sowohl im post koital-Test (SIMS-HUHNER) als auch in vitro (KURZROCK-MILLER) (7). Es liegt nahe, diese typischen Veränderungen in der Ovulationsphase der gesteigerten Östrogenaktivität zuzuschreiben (34).

Experimentell läßt sich dieser Funktionszustand der Zervix bei Frauen in der Postmenopause durch Verabreichung von Östrogenen erzielen und konsequenterweise durch die zusätzliche Verabreichung von Gestagenen blockieren (37). In diesem Zusammenhang scheint es interessant zu erwähnen, daß die Zervixfunktion, ausgedrückt in einem sogenannten cervical score, als Maßstab für die diagnostische und therapeutische Stimulierung der ovariellen Östrogenproduktion durch Gonadotropine in effizienter Weise verwendet werden kann (18).

Die beschriebene Zervixfunktion wird unter der Behandlung mit Ovulationshemmern im allgemeinen vermißt, wobei sich die Frage erhebt, ob das Ausbleiben der typischen Ovulationsveränderungen auf die Hemmung der Ovulation zurückzuführen ist oder auf die frühzeitige Zufuhr von Gestagenen (3, 5, 6, 10, 21, 24, 27).

Untersuchungen im Verlauf der alleinigen Verabreichung von Gestagenen, zum Teil im Hinblick auf die Kontrazeption, haben gezeigt, daß unabhängig von dem Ausbleiben der Ovulation die zugeführten Gestagene einen "Sperma-feindlichen" Zervixschleim induzieren können (3, 5, 8, 10, 23, 24, 29, 32, 35, 38). Einige dieser Gestagene scheinen ihre kontrazeptive Wirksamkeit vorwiegend im Bereich der Zervix uteri auszuüben.

Ausgehend von den Befunden, die mit der niedrig dosierten Gestagentherapie erhalten wurden, war man versucht, durch Modifikation der chemischen Struktur der Gestagene im Sinne einer dissoziierten Wirkung Substanzen zu isolieren, die einen, wenn nicht ausschließlichen, so doch vorwiegenden Einfluß auf die Zervixfunktion entfalten sollten, unter Vermeidung einer Alteration des übrigen endokrinen Systems, insbesondere der Gonadotropin-Blockierung. Ähnlich der in der vorliegenden Studie verwendeten Substanz wurde dem 6-chlor-dehydro-17 -acetoxy-progesteron eine sogenannte Mucus-verdickende Wirkung an Hand von Tierversuchen zugeschrieben.

Eine zusammenfassende Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse verdeutlicht, daß das verwendete Retroprogesteronderivat eine Hemmung der Spermaascension zur Zeit der Ovulation hervorzurufen vermag. Die Untersuchungen über die Penetrationshemmung werden durch klinische Befunde - Spinnbarkeit und Farnkrautphänomen - untermauert. Hinsichtlich der Spezifität der Wirkung spricht die hohe Rate an offenbar anovulatorisch verlaufenden Zyklen gegen eine primäre Ovulationshemmung via Blockade im Hypothalamus bzw. in der Hypophyse. Auf der anderen Seite läßt sich ein Einfluß - und sei es nur kompetitiver Natur - auf das Endokrinium

nicht ausschließen, da in einem hohen Prozentsatz verkürzte Corpus luteum-Phasen beobachtet wurden.

Weiterhin geht aus den dargelegten Ergebnissen hervor, daß sich die penetrationshemmende Wirkung offenbar nach 12 Stunden bereits erschöpft und zwar bei einer Dosierung von 12 mg täglich bzw. bei einmaliger Einnahme. Nach Ablauf dieser 12 Stunden kommt es vereinzelt zu einem den physikalischen Zuständen entsprechenden Penetrationsverhalten. Dieser Umstand mag dafür verantwortlich sein, daß in unserem Kollektiv unter der Therapie eine Schwangerschaft aufgetreten ist.

Untersuchungen mit dem radioaktiv markierten Versuchspräparat zeigten, daß analog diesen Befunden die Wirkstoffkonzentration im Blut nach 12 Stunden ebenfalls auf nicht mehr meßbare Werte abgesunken zu sein scheint (28).

In einer bisher noch unveröffentlichten klinischen Studie konnte allerdings gezeigt werden, daß sich die kontrazeptive Sicherheit durch Anhebung der Dosis auf 20 bis 30 mg/die, kontinuierlich bzw. einmalig verabreicht, verbessern läßt (28).

Hinsichtlich einer möglichen praktischen Anwendung dieser Substanz muß zu diesem Zeitpunkt festgestellt werden, daß die kontrazeptive Sicherheit weder bei kontinuierlicher An-

wendung noch bei gezielter Anwendung im Sinne einer praecoital-Pille ausreichend erscheint.

Abschließend sei betont, daß das untersuchte Präparat lediglich als Modellsubstanz betrachtet werden kann, an Hand derer versucht werden sollte, Stoffe zu entwickeln, die die genannte penetrationshemmende Wirkung über einen für die Praxis akzeptablen Zeitraum entfalten und die möglichst noch weniger Einflüsse auf das endogene Hormongeschehen aufweisen.

VIII. Zusammenfassung

Es wird dargestellt, daß die konventionelle Form der Ovulationshemmung in einem hohen Prozentsatz mit Nebenwirkungen behaftet ist. Auf Grund der Forderung nach neuen Wegen in der hormonalen Kontrazeption werden Untersuchungen über die gezeigte Beeinflussung des Zervixfaktors im Sinne einer Penetrationshemmung für Spermien aufgeführt. An Hand von 12 Patientinnen konnte gezeigt werden, daß ein Schwefel-substituiertes Retroprogesteronderivat ohne wesentlichen Einfluß auf das normale Zyklusgeschehen eine Zervixschleim-verdickende Aktivität entfaltet, die in den in vitro-Penetrationsversuchen nachgewiesen werden konnte. Es ist allerdings festzuhalten, daß es sich bei dieser Substanz lediglich um ein Versuchspräparat handelt, das auf Grund seiner zeitlich begrenzten Wirksamkeit in der Praxis im allgemeinen nicht verwendbar ist.

IX. Literaturverzeichnis

1. BICKENBACH, W.; PAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68: 153-157 (1944).

2. BLANCO-SANHO, R.; PEREZ-MORATO, F.J.: Nuevo test de ovulation por medio de la determinacion de los doruros en el muco cervical. Rev. Clin. Inst. Matern 18: 229-233 (1967).

3. BOWMAN, J.A.: The effect of norethindrone-mestranol on cervical mucus. Amer. J. Obstet. Gynec. 102: 1039-1041 (1968).

4. BUTTENBERG, P.: Gelbkörperhormontherapie. Ein Leitfaden für die tägliche Praxis. Med.-Wiss. Veröffentl. im Blaschker-Verlag, Berlin 1966.

5. CARLBORG, L.; McCORMICK, W.; GEMZELL, C.: Effect of norethisterone acetate with or without ethinyl-

oestradiol on the sialic acid concentration and sperm receptivity of the cervical mucus.
Acta endocr. (Kbh.) 59: 636-643 (1968).

6. COHEN, M.R.: Cervical mucorrhea and spinnbarkeit in patients taking norethindrone plus mestranol.
Fertil. Steril. 19: 405-410 (1969).

7. DAVAJAN, V.; KUNITAKE, G.M.: Fractional in vivo and in vitro examination of post-coital cervical mucus in human.
Fertil. Steril. 20: 197-210 (1969).

8. ELSTEIN, M.: The proteins of cervical mucus and the influence auf progestagens.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 77: 443-456 (1970).

9. FERRANDO, G.; ZIPPER, J.: Biosynthesis of uterine endocervical mucoprotein in the guinea pig.
Biochim. Biophys. Acta 136: 404-406 (1967).

10. GALL, S.A.; BOURGEOIS, C.H.; MAGUIRE, R.: The morphologic effects of oral contraceptive agents on the cervix.
J. Amer. Med. Ass. 207: 2243-2247 (1969).

11. GELLE, P.; CREPIN, G.; ROUSSEL, P.; DEGAND, P.; HAVEZ, R.: Characteristics of cervical mucus during the ovulatory phase.
Gynéc. Obstét. 68: 279-288 (1969).

12. GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung. 2. Auflage.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 1959.

13. GOLDZIEHER, J.W.; MARTINEZ-MANAUTOU, J.; LIVINGSTON, N.B.; MOSES, L.E.; RICE-WRAY, E.: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility.
West. J. Surg. 71: 187-190 (1963).

14. GRABOW, H.: Grundriß der Medizin der alten Ägypter.
Band I - III.
Akademie-Verlag, Berlin 1954-1956.

15. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers.
Münch. Med. Wschr. 68: 1577-1578 (1921).

16. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

17. HERZBERG, M.; JÖEL, C.A.; KATCHALSKY, A.: The cyclic variation of sodium chloride content in the mucus of the cervix uteri.
Fertil. Steril. 15: 684-694 (1964).

18. INSLER, V.; MELMED, H.; EDEN, E.; SERR, D.; LUNENFELD, B.: Comparison of various methods used in monitoring gonadotropic therapy. In: Clinical application of human gonadotropins.
Ed. by BETTENDORF, G. & INSLER, V.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

19. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikationen, Nebenwirkungen, Ergebnisse.
Dtsch. Med. Wschr. 88: 2325-2330 (1963).

20. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung. In: Beiträge zur Fertilität und Sterilität. Seite 87. F. Enke Verlag, Stuttgart 1964.

21. KEMPF, H.J.; MÜLLER, R.; ECKERT, L.: Spermatozoa penetration under ovosiston. Results of 54 Sims-Huhner-tests. Zbl. Gynäk. 90: 1630-1639 (1968).

22. MACDONALD, R.R.; LUMLEY, I.B.; COULSON, A.; STITCH, S.R.: Chlormadinone acetate as an oral contraceptive: Clinical results and the incidence of ovulation. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 75: 1123-1127 (1968).

23. MARTINEZ-MANAUTOU, I.; GINES-VELASQUEZ, I.; CORTES-CALLEGOS, V.; AZNOR, R.; ROGAS, B.; GUITTEREZ-NAJAR, A.; RUDEL, H.W.: Daily progestagen for contraception: a clinical study. Brit. Med. J. 2: 730-732 (1967).

24. ODEBLAD, E.: Types of human cervical secretion. Acta Europ. Fertil. 1: 99-116 (1969).

25. PINCUS, G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals.
Acta endocr. (Suppl.) 28: 18-35 (1956).

26. PINCUS, G.: Long term administration of Enovid to human subjects.
Proc. Symp. on 19-nor-progestational steroids. S. 105-118.
Searle Res. Lab., Chicago 1957.

27. RICE-WRAY, E.; PENA, A.; MAQUEO, M.: A new sequential oral contraceptive.
Int. J. Fertil. 13: 453-459 (1968).

28. RINDT, W.: Persönliche Mitteilungen.

29. ROLAND, M.: Initation of human sperm capacitation in the endocervix.
Bull. N.Y. Acad. Med. 45: 681-688 (1969).

30. ROTH, O.A.: Über die Bedeutung des Vaginalabstrichverfahrens (VS) nach Papanicolaou zur Zyklusdiagnose.
Dtsch. Med. Wschr. 75: 1719-1722 (1950).

31. SCHUBNELL, H.: Das Wachstum der Erdbevölkerung.
Aus: n + m, Naturwissenschaft und Medizin, 4. Jahrgang, Nr. 18.
C. F. Boehringer & Sohn, Mannheim 1967.

32. SEGAL, S.J.; TIETZE, C.: Contraceptive technology: current and prospective methods.
Reports on Population Family Planing, 1-20, Oktober 1969.

33. SMOLKA, H.; SOOST, H.J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik. 2. Auflage.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

34. SUZUKI, I.: Studies on the secretory function of the uterine cervix with special reference to estriol secretion.
J. Jap. Obstet. Gynec. Soc. 20: 611-620 (1968).

35. TYLER, E.T.: Studies of "mini-micro" contraceptive doses of a new progestagen.
Int. J. Fertil. 13: 460-465 (1969).

36. UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde: Grundlage und Praxis. 3. Auflage.
W. de Gruyter Verlag, Berlin 1966.

37. WIESE, J.; GAD, C.; LEBECH, P.: Changes in secretion of cervical mucus in postmenopausal women during therapy with gestagen and oestrogen.
7th Acta Endocr. Congr., Stockholm 1969.

38. ZANARTU, J.; PUPKIN, M.; ROSENBERG, D.; GUERRERO, R.; RODRIGUEZ-BRAVO, R.; GARCIA-HUIDOBRO, M.; PUGA, J.A.: Effect of oral continuous progestagen therapy in microdosage on human ovary and sperm transport.
Brit. Med. J. 1968/II: 266-269.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. H. Limburg.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. G. Heinen für seine Unterstützung und Anregungen, besonders beim experimentellen Teil der Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr.med. W. Rindt für seinen Rat bei der Abfassung der Arbeit und der Wahl der Literatur.

Lebenslauf

Am 15. Juli 1941 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Bauermeister und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Becker, in Mülheim/Ruhr geboren.

Nach vier Volksschuljahren in Völklingen/Saar besuchte ich bis zum Frühjahr 1962 das Städtische Realgymnasium Völklingen. Nach bestandenem Abitur leistete ich eine zweijährige Dienstzeit bei der Bundeswehr ab.

Mein anschließendes Medizinstudium absolvierte ich an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken und an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg, wo ich im Frühjahr 1965 die naturwissenschaftliche und im Frühjahr 1967 die ärztliche Vorprüfung bestand. Das medizinische Staatsexamen legte ich am 15.7.1970 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich in der Medizinischen Universitäts- und Poliklinik Homburg sowie in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neunkirchen. Seit dem 1.8.1971 bin ich als Assistenzarzt in der Frauenklinik des Caritaskrankenhauses Rastpfuhl Saarbrücken angestellt.